



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **CIRURGIA ORAL EM PACIENTES SOB TERAPIA ANTICOAGULANTE**

Trabalho submetido por  
**Daniela Filipa do Nascimento Gomes**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**junho de 2016**





# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **CIRURGIA ORAL EM PACIENTES SOB TERAPIA ANTICOAGULANTE**

Trabalho submetido por  
**Daniela Filipa do Nascimento Gomes**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor Paulo Rogério Figueiredo Maia**

**junho de 2016**



## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Professor Doutor Paulo Maia, por toda a confiança, paciência e tempo disponibilizados. Todo o gosto que tive na execução desta monografia foi, em parte, devido ao seu apoio!

Aos meus pais e família por me apoiarem e acreditarem incondicionalmente em mim. Todo o amor que me deram foi o “combustível” que me fez continuar!

Ao meu namorado, António Delgado, por todo o carinho e apoio! Por todas palavras de incentivo e compreensão!

Aos meus amigos, em especial ao António Eliseu e à Patrícia Liu por toda a força transmitida e todos os encontros desmarcados que foram perdoados. Sem vocês, seria impossível!

Ao meu parceiro de box e amigo, António Faria, pelo percurso académico que partilhámos e por todos os momentos de trabalho e gargalhadas que dividimos. Box 16 para sempre!

Aos “sobreviventes” por todos os momentos passados em conjunto e todos os jantares que mais tarde serão recordados!

Em último, mas não menos importante, à Cooperativa de Ensino Superior Egas Moniz, ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz e a todos os professores que fizeram parte do meu percurso académico.

A todos vós, o meu sincero obrigada!



## RESUMO

Com o aumento da esperança média de vida e o consequente aumento da incidência de doenças crónicas, o número de pacientes polimedicados que surgem na consulta de medicina dentária é cada vez maior.

O médico dentista deve ser conhecedor dos principais mecanismos farmacológicos dos fármacos mais usualmente prescritos, nomeadamente os anticoagulantes orais.

A cirurgia oral em pacientes que se encontrem sob terapia anticoagulante é, ainda hoje, um desafio para os clínicos, devido ao aumento do risco de hemorragias que esses pacientes possuem.

De modo a evitar complicações cirúrgicas, deve ser realizado um planeamento cirúrgico a três tempos: pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório.

A recolha de uma história clínica completa é fundamental no período pré-operatório, uma vez que o modo de atuação do médico dentista será influenciado pela existência de histórias pregressas de hemorragia, de medicações concomitantes e de outras patologias diagnosticadas.

A opção de manter, suspender ou atrasar a terapia anticoagulante antes da cirurgia dependerá do risco hemorrágico individual e dos procedimentos cirúrgicos a efetuar, assim como do tipo de terapia anticoagulante realizada. Este tipo de decisão deve ser, sempre que possível, uma decisão conjunta entre o médico dentista e o médico assistente.

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo clarificar e discutir os diferentes modos de atuação num paciente com indicação para cirurgia oral, consoante o tipo de terapia anticoagulante realizada.

**Palavras-chave:** cirurgia oral, anticoagulantes, varfarina, novos anticoagulantes orais.





## **ABSTRACT**

With the increase of life expectancy and the consequent increment of chronic diseases, the number of poly-medicated patients who visit the dental office is growing. The dentist should know the main pharmacological mechanisms of the most commonly prescribed drugs, including oral anticoagulants.

Oral surgery in patients on anticoagulant therapy is still a challenge for clinicians because of the increasing risk of bleeding that these patients may have.

In order to avoid surgical complications, the surgical planning should be performed in three stages: preoperative, intraoperative and postoperative.

A complete medical history is essential in the preoperative period, since the clinical performance of the dentist will be influenced by the existence of previous history of hemorrhage, concomitant medications and other diagnosed pathologies.

The option of keeping, discontinuing or delaying the anticoagulant therapy, prior to surgery, depends on the individual risk of bleeding and surgical procedures to perform, as well as the type of anticoagulant therapy performed. This type of decision should be, whenever possible, a joint decision between the dentist and the attending physician.

This literature review aims to clarify and discuss the different procedures on a patient with indication for oral surgery, depending on the type of anticoagulant therapy performed.

**Key-words:** oral surgery, anticoagulants, warfarin, new oral anticoagulants.



## ÍNDICE

Índice de Figuras .....	11
Índice de Tabelas.....	13
Lista de Abreviaturas .....	15
Introdução .....	17
Desenvolvimento.....	19
1. Hemostase .....	19
1.1 Vasoconstrição.....	20
1.2 Ação Plaquetária.....	20
1.3 Coagulação.....	20
1.3.1 Iniciação.....	22
1.3.2 Ampliação.....	23
1.3.3 Propagação.....	24
1.3.4 Sistemas Reguladores.....	24
1.4 Fibrinólise .....	25
1.5 Testes Laboratoriais.....	25
1.5.1 Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa).....	26
1.5.2 Tempo de Protrombina (TP).....	27
1.5.3 <i>International Normalized Ratio</i> (INR).....	28
1.5.4 Tempo de Trombina (TT).....	28
1.5.5 Tempo de Trombina Diluído (TTd).....	29
1.5.6 Tempo de Coagulação de Ecarina (TCE) .....	29
1.5.7 Fator Anti-Xa.....	29
2. Terapêutica Anticoagulante.....	30
2.1 Antagonistas da Vitamina K.....	31
2.1.1 Varfarina .....	31
2.2 Inibidores do Fator IIa.....	34
2.2.1 Dabigatran (Pradaxa <sup>®</sup> ) .....	34
2.3 Inibidores Do Fator Xa.....	35
2.3.1 Rivaroxaban (Xarelto <sup>®</sup> ) .....	35

2.3.2	Apixaban (Eliquis®)	36
3.	Cirurgia Oral e Terapia Anticoagulante	38
3.1	Avaliação Pré-operatória	39
3.2	Modo de Atuação Intraoperatório	41
3.3	Indicações Pós-operatórias	43
3.4	Cirurgia Oral e Terapia com Varfarina	44
3.5	Cirurgia Oral e Terapia com Anticoagulantes Diretos	46
3.5.1	Dabigatran	48
3.5.2	Rivaroxaban e Apixaban	49
	Conclusão	51
	Bibliografia	55

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

**Figura 1** – Processo de iniciação da coagulação.

**Figura 2** – Processo de ampliação da coagulação.

**Figura 3** – Processo de propagação da coagulação.

**Figura 4** – Testes laboratoriais de primeira linha na monitorização da terapia anticoagulante convencional.

**Figura 5** – Ação anticoagulante da varfarina sob os fatores de coagulação.



## ÍNDICE DE TABELAS

**Tabela 1** – Pró-coagulantes plasmáticos.

**Tabela 2** – Indicações para terapia anticoagulante com a nova geração de anticoagulantes diretos.

**Tabela 3** – Farmacocinética e monitorização dos principais anticoagulantes orais.

**Tabela 4** – Monitorização dos anticoagulantes orais diretos.

**Tabela 5** – Fatores de risco para o desenvolvimento de complicações hemorrágicas e tromboembólicas.

**Tabela 6** – Procedimentos dentários e seus riscos hemorrágicos.

**Tabela 7** – Cuidados pós-operatórios gerais.

**Tabela 8** – Complicações pós-operatórias mais frequentes relacionadas com a exodontia de dentes maxilares e mandibulares.

**Tabela 9** – Fatores de risco no desenvolvimento de complicações tromboembólicas.

**Tabela 10** – Estratégia de descontinuação dos anticoagulantes diretos consoante a função renal do paciente.

**Tabela 11** – Estratégia de retoma da terapia anticoagulante consoante o risco hemorrágico da cirurgia.





## LISTA DE ABREVIATURAS

**AINEs** – Anti-inflamatórios não esteroides  
**AIT** – Acidente isquêmico transitório  
**AT** – Antitrombina  
**AVC** – Acidente vascular cerebral  
**EAM** – Enfarte agudo do miocárdio  
**EP** – Embolia pulmonar  
**FA** – Fibrilhação auricular  
**FII** - Protrombina  
**FIXa/FVIIIa** – Complexo intrínseco  
**FT** – Fator tecidual  
**FT/FVa** – Complexo extrínseco  
**FvW** – Fator de von Willebrand  
**FXa/FVa** – Complexo protrombinase  
**INR** – *International normalized ratio* (em português, índice internacional normalizado)  
**ISI** – *International sensitivity index*  
**t<sub>1/2</sub>** – Tempo de semivida  
**TCE** – Tempo de coagulação de ecarina  
**TP** – Tempo de protrombina  
**TT** – Tempo de trombina  
**TTd** – Tempo de trombina diluído  
**TTPa** – Tempo de tromboplastina parcial ativada  
**TVE** – Tromboembolismo venoso  
**TVP** – Trombose venosa profunda  
**VIFT** – Via inibitória do fator tecidual



## **INTRODUÇÃO**

Com o aumento da esperança média de vida e o consequente incremento da prevalência de doenças crónicas, o número de pacientes que aparece na consulta de medicina dentária com indicação para cirurgia oral e que mantenha de forma crónica algum tipo de terapia medicamentosa é cada vez maior. Assim, é imperativo que o médico dentista possua um conhecimento aprofundado não só dos fármacos mais vulgarmente prescritos, como também das interações medicamentosas e alimentares que estes possuem, e do modo de atuação mais correto em cada situação específica (Miranda, Bollero, D'Ovidio, Marsango, & Barlattani, 2014)(Fakhri et al., 2013)(McCormick, Moore, Meechan, & Norouzi, 2014).

Entre os fármacos mais comumente prescritos, os anticoagulantes orais ganharam especial destaque nas últimas décadas, em parte devido ao aumento das doenças cardiovasculares (McCormick et al., 2014).

O conhecimento dos mecanismos fisiológicos da hemostase e do funcionamento dos testes laboratoriais existentes para a sua avaliação devem ser parte integrante do conjunto de aptidões que o médico dentista deve possuir (Wilson & Tait, 2014).

A execução de uma história clínica cuidada e criteriosa, que dê especial atenção a terapêuticas medicamentosas realizadas de forma regular e possíveis alergias e doenças existentes, é essencial na prevenção de complicações hemorrágicas no decorrer dos procedimentos cirúrgicos e no período pós-operatório (Renton, Woolcombe, Taylor, & Hill, 2013)(Henderson, 2011).

O modo de atuação num doente que possua indicação para cirurgia oral e se encontre sob terapia anticoagulantes é, ainda hoje, um assunto que gera pouca concordância entre a comunidade médica e científica. De forma a evitar complicações hemorrágicas, o médico dentista deve conhecer os fatores que contribuem para o seu aumento. Antes da realização de qualquer cirurgia, deve ser realizada uma avaliação do risco hemorrágico, pesando o risco individual e o risco do procedimento em si (Martinez & Tsakiris, 2015)(Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015)(Amer, Mourad, Salem, & Abdelfadil, 2014).

Assim, para que o clínico saiba como atuar perante um doente que realize terapêutica anticoagulante de forma regular, existe a necessidade de compreender os

mecanismos de ação dos anticoagulantes mais comuns no mercado, antagonistas da vitamina K (varfarina) e anticoagulantes diretos (dabigatran, rivaroxaban e apixaban), assim como os testes laboratoriais existentes para a sua avaliação (Fakhri et al., 2013)(Soff, 2012).

De forma a colmatar as inúmeras limitações conhecidas dos antagonistas da vitamina K, foi desenvolvida, na última década, uma nova geração de anticoagulantes capaz de contornar a maioria desses aspectos farmacocinéticos indesejáveis. Apesar das variadas vantagens que esta nova geração de anticoagulantes parece possuir, os seus efeitos na prática clínica diária ainda não se encontram totalmente esclarecidos (Johnston, 2016)(Lohrmann et al., 2016).

Como tal, a realização desta monografia tem como principal objetivo fazer uma revisão bibliográfica de forma a clarificar e discutir os diferentes modos de atuação em doentes que possuam indicação para cirurgia oral e se encontrem sob terapia anticoagulante.

## DESENVOLVIMENTO

### 1. HEMOSTASE

A hemostase é um complexo processo fisiológico que permite manter o sangue circulante num estado fluído, e quando perante uma lesão ou perda do endotélio, conduz à formação de coágulos responsáveis pela cessação hemorrágica (Fritsma & Fritsma, 2012)(Hoffbrandm & Moss, 2011). Após a total cicatrização e regeneração da lesão, ocorre a lise dos coágulos anteriormente formados (Versteeg, Heemskerk, Levi, & Reitsma, 2013).

A manutenção da fluidez sanguínea é, então, consequência de um delicado balanço entre o sistema hemostático (formação de coágulos) e o fibrinolítico (lise de coágulos), altamente regulados por inúmeras enzimas e proteínas (McPherson & Pincus, 2011).

Neste complexo processo muitos são os fatores intervenientes, sendo os principais: os vasos sanguíneos, as plaquetas e os sistemas de proteínas de coagulação, anticoagulantes e fibrinolíticas (McPherson & Pincus, 2011)(Hoffbrandm & Moss, 2011).

Numa primeira fase, a hemorragia resultante de uma lesão vascular é atrasada através da vasoconstrição imediata do vaso lesado e das artérias e arteríolas adjacentes. A exposição de colagénio, como consequência da perda de endotélio, conduz à ativação das plaquetas e formação de um tampão hemostático primário (Ogle, Swantek, & Kamoh, 2011). Por fim, a coagulação sanguínea permite a produção de fibrina, que posteriormente é adicionada ao coágulo primário, permitindo a sua estabilização (Hoffbrandm & Moss, 2011).

O processo hemostático pode, assim, ser dividido em duas fases: a hemostase primária e a hemostase secundária. A primeira diz respeito à interação entre a vasoconstrição, a ação plaquetária e as enzimas da coagulação, com o objetivo de criar um tampão hemostático primário em resposta à lesão vascular. A hemostase secundária corresponde a toda a cascata de eventos proteolíticos que é a coagulação (Fritsma & Fritsma, 2012).

## 1.1 VASOCONSTRIÇÃO

O endotélio permite a manutenção da fluidez do fluxo sanguíneo, livre de coágulos, devido às suas propriedades anticoagulantes. Quando existe uma lesão vascular, a vasoconstrição é a primeira resposta hemostática a ser acionada (McPherson & Pincus, 2011).

A vasoconstrição resulta da ação de mecanismos neurogênicos reflexos, sendo um fenómeno imediato à lesão e temporário, que possui como principal objetivo a diminuição do fluxo sanguíneo na área afetada, de forma a evitar perdas hemorrágicas excessivas antes da formação do tampão hemostático primário (Mitchell, 2013).

## 1.2 AÇÃO PLAQUETÁRIA

O controlo da hemorragia após a lesão vascular depende, em grande parte, de um correto funcionamento das plaquetas, uma vez que estas são responsáveis pela formação do primeiro tampão hemostático (Fritsma & Fritsma, 2012).

Segundos após a quebra da camada endotelial, com consequente exposição das células endoteliais danificadas e fibras de colagénio, existe a adesão plaquetária, mediada pelo fator de von Willebrand (FvW). Após a adesão ao local da lesão vascular, as plaquetas sofrem ativação, libertando o conteúdo dos seus grânulos (Broos, Feys, De Meyer, Vanhoorelbeke, & Deckmyn, 2011).

As plaquetas inicialmente aderidas permitem a ligação de novas plaquetas e posterior formação de agregados plaquetários, responsáveis pelo controlo temporário da hemorragia (Hoffbrandm & Moss, 2011).

## 1.3 COAGULAÇÃO

A cascata de coagulação, enquanto sistema fisiológico responsável pela coagulação sanguínea, era, até há pouco tempo, o que gerava maior concordância entre a comunidade científica. No entanto, pesquisas recentes concluíram que o fator XII, até então tido como iniciador desta sequência proteolítica, não é essencial para a hemostase (McPherson & Pincus, 2011).

A coagulação surge, então, como um conceito celular, na qual existe a interação entre diversos componentes celulares e proteínas. Neste sistema biológico de amplificação, os fatores de coagulação, produzidos maioritariamente no fígado (tabela 1), são ativados sequencialmente por proteólise, conduzindo à formação de trombina, e consequente conversão do fibrinogénio em fibrina (Hoffbrandm & Moss, 2011)(McCormick, Moore, & Meechan, 2014).

**Tabela 1** – Pró-coagulantes plasmáticos. (Adaptado de Fritsma & Fritsma, 2012)

<b>Fator</b>	<b>Nome Comum</b>	<b>Função</b>
I	Fibrinogénio	Substrato da trombina
II	Protrombina	Protease de serina
III	Tromboplastia ou fator tecidual	Cofator
IV	Cálcio	Mineral
V	Fator lábil	Cofator
VII	Fator de Stable	Protease de serina
VIII	Fator anti-hemofílico	Cofator
IX	Fator de Christmas	Protease de serina
X	Fator de Stuart-Prower	Protease de serina
XI	Antecedente plasmático da tromboplastina	Protease de serina
XII	Fator de Hageman	Protease de serina
XIII	Fator estabilizador da fibrina	Transglutaminase
FvW	Fator de von Willebrand	Transportador do fator VIII
Pré-caliceína	Fator de Fletcher	Adesão plaquetária
Quininogénio de alto peso molecular	Fator de Fitzgerald	Protease de serina
		Cofator

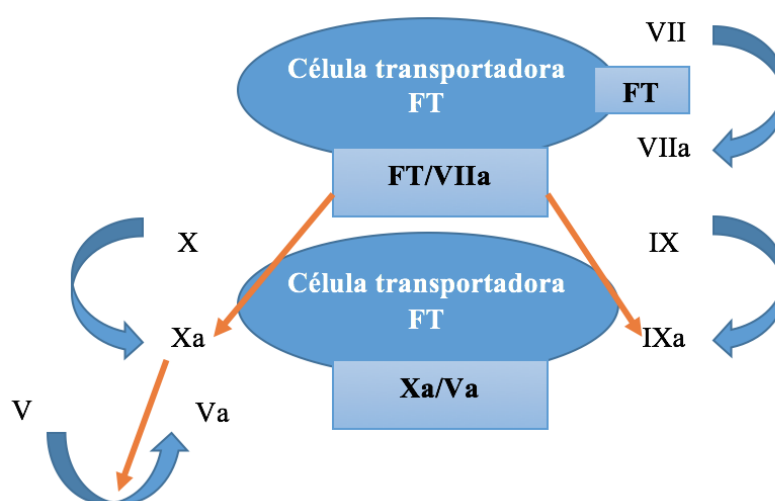
Durante este processo são formados três complexos responsáveis pela geração de trombina: o complexo extrínseco (fator tecidual, fator VII ativado, fosfolípidos e  $\text{Ca}^{2+}$ ), o complexo intrínseco (fator IX ativado, fator VIII ativado, fosfolípidos e  $\text{Ca}^{2+}$ ) e o complexo protrombinase (fator X ativado, fator V ativado, fosfolípidos e  $\text{Ca}^{2+}$ ) (De Caterina et al., 2013).

Nesta rede de eventos proteolíticos, na qual existe um delicado equilíbrio entre os componentes pró-coagulantes e anticoagulantes, podem ser distinguidas 3 fases: a iniciação, a amplificação e a propagação (Panteleev, Dashkevich, & Ataullakhanov, 2015).

### 1.3.1 INICIAÇÃO

A iniciação, classicamente referida como via extrínseca, primária ou do fator tecidual, começa com a exposição à corrente sanguínea das células subendoteliais, células do músculo liso e fibroblastos, resultante da lesão vascular. (De Caterina et al., 2013)(Versteeg et al., 2013).

O dano vascular conduz à exposição do fator tecidual (FT), sendo este responsável pela ativação por proteólise do fator VII (FVII) e consequente formação do complexo extrínseco (FT-FVIIa) (Versteeg et al., 2013).



**Figura 1** – Processo de iniciação da coagulação. (Adaptado de Fakhri et al., 2013)



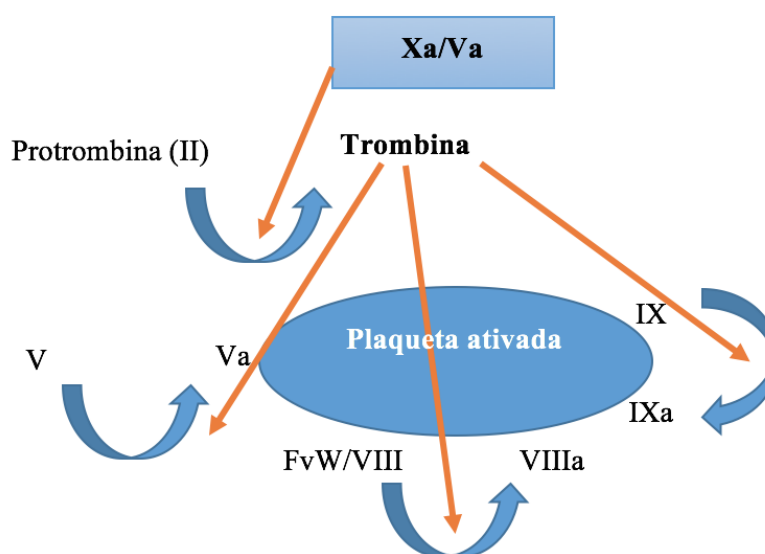
O complexo FT-FVIIa promove a ativação dos fatores IX e X em FIXa e FXa, respectivamente. Na superfície das células que expressam o FT, o FXa associa-se com o cofator FVa formando o complexo protrombinase. Este complexo é responsável pela clivagem da protombina (FII), de forma a gerar pequenas quantidades de trombina (De Caterina et al., 2013).

A via inibitória do fator tecidual (VIFT) e a antitrombina (AT) são os sistemas reguladores envolvidos nesta fase (De Caterina et al., 2013).

### 1.3.2 AMPLIAÇÃO

As pequenas quantidades de trombina formadas na fase de iniciação possibilitam a ativação e posterior agregação das plaquetas que se encontram aderidas ao local lesado (De Caterina et al., 2013)(Versteeg et al., 2013).

A trombina permite, também, a conversão do fator V, derivado das plaquetas, em FVa, amplificando a atividade do complexo protrombinase. O fator VIII é ativado (FVIIIa) pela trombina, funcionando como cofator na geração de FXa. O fator XI ligado à superfície das plaquetas é ativado pela trombina (McPherson & Pincus, 2011)(Versteeg et al., 2013).



**Figura 2** – Processo de ampliação da coagulação (Adaptado de Fakhri et al., 2013)

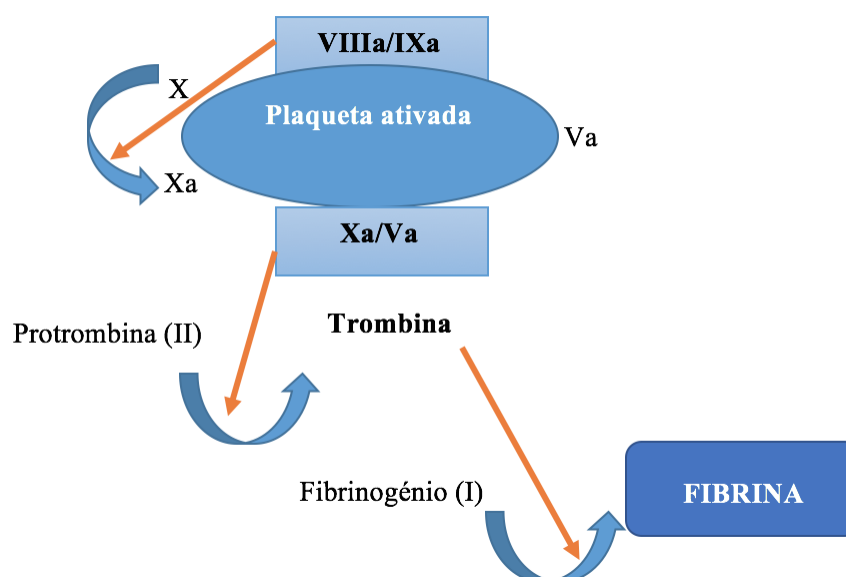
### 1.3.3 PROPAGAÇÃO

O complexo intrínseco (FIXa/FVIIIa) catalisa a conversão do fator X em FXa, o que permite que o complexo protrombinase (FXa/FVa) promova a formação de quantidades de trombina suficientes para a constituição das fibras de fibrina (Versteeg et al., 2013).

A conversão do fibrinogénio em monómeros de fibrina é da responsabilidade da trombina. Estes monómeros são estabilizados pelo FXIIIa através da formação de ligações covalentes cruzadas entre cadeias adjacentes de fibrina (Versteeg et al., 2013)(De Caterina et al., 2013)(McPherson & Pincus, 2011).

Esta última fase da coagulação é regulada através da via da proteína C/S e, em menor quantidade, pela antitrombina (De Caterina et al., 2013).

A estabilidade dos coágulos de fibrina depende não só do número de plaquetas, concentração local de trombina e pH, como também do diâmetro das fibras de fibrina e das ligações cruzadas que estas formam. Os coágulos com menor estabilidade são mais suscetíveis a fibrinólise (Chapin & Hajjar, 2015).



**Figura 3** – Processo de propagação da coagulação. (Adaptado de Fakhri et al., 2013)

### 1.3.4 SISTEMAS REGULADORES

A coagulação sanguínea depende de um rigoroso sistema de reguladores responsáveis pela limitação da quantidade, localização e duração de formação do

coágulo. Quando existe uma disfunção num destes mecanismos, o risco de hemorragias excessivas ou formação exagerada de coágulos é elevado (Chapin & Hajjar, 2015).

Dentre as principais vias anticoagulantes encontradas nestes sistemas proteolíticos destacam-se: a via inibitória do fator tecidual, a antitrombina III e a via da proteína C (Panteleev et al., 2015).

A VIFT, produzida pela célula endotelial, é a primeira via a atuar, sendo responsável pela inibição do fator tecidual, FVIIa e FXa (McPherson & Pincus, 2011). A antitrombina III é um potente inibidor plasmático que regula, principalmente, a atividade da trombina e fator Xa. Inibe, ainda que de forma menos eficaz, os fatores IXa, XIa, XIIa e VIIa (McPherson & Pincus, 2011)(Fritsma & Fritsma, 2012).

A proteína C, proenzima plasmática vitamina K dependente, é ativada pela trombina, funcionando como inibidor da coagulação. Quando ativada, possui como cofator a proteína S (McPherson & Pincus, 2011).

#### 1.4 FIBRINÓLISE

A fibrinólise corresponde ao último evento da hemostase, sendo responsável pela degradação dos coágulos de fibrina formados após a cicatrização da lesão vascular (McPherson & Pincus, 2011).

Para que este elaborado processo enzimático funcione corretamente é necessário que exista uma regulação rigorosa por uma série de inibidores, cofatores e recetores, de forma a prevenir a acumulação intravascular de fibrina em excesso (Hoffbrandm & Moss, 2011) (Chapin & Hajjar, 2015).

#### 1.5 TESTES LABORATORIAIS

Os testes clínicos laboratoriais de coagulação são essenciais na avaliação da eficácia do mecanismo fisiológico da hemostase *in vitro* (Broomhead, Myers, & Mallett, 2013). Os mais comumente realizados baseiam-se, ainda, na hipótese da cascata de coagulação, agrupando os fatores de coagulação como membros da via intrínseca, extrínseca ou comum (McPherson & Pincus, 2011).

Estes ensaios laboratoriais são desenhados para serem rápidos, de forma a

despistar a existência de algum defeito numa proteína essencial no processo de coagulação (Broomhead et al., 2013). Apesar da rapidez que possuem, não têm a capacidade de avaliar a dinâmica da hemostase secundária (coagulação) e o risco individual para cada situação (Brummel-Ziedins & Wolberg, 2014).

Na avaliação da resposta hemostática secundária são considerados testes de primeira linha o tempo de tromboplastina parcial ativada e o tempo de protrombina/INR (Broomhead et al., 2013).

### 1.5.1 TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA (TTPa)

O TTPa é responsável pela avaliação da presença e atividade das proteínas de coagulação da via intrínseca (quininogénio de alto peso molecular, pré-caliceína, FVIII, FIX, FXI, FXII) e da via comum (I, II, V, X) (Kamoh & Swantek, 2012)(Favaloro & Lippi, 2012).

Neste ensaio, a amostra recolhida é incubada com uma mistura de fosfolípidos e plasma anticoagulado. Depois de incubada, a amostra é recalcificada com cloreto de cálcio e o tempo necessário para a formação do coágulo de fibrina, através da ativação da via intrínseca de coagulação, é medido (Broomhead et al., 2013).

Os valores encontram-se alterados na presença de qualquer fármaco que interfira com a atividade das proteínas pró-coagulantes da via intrínseca e comum ou numa deficiência desses mesmos fatores (Jackson & Becker, 2014).

A utilização de diferentes reagentes encontra-se dependente do tipo de ativador utilizado (sílica, caulino, celite ou ácido elágico) e do componente fosfolipídico (Mackie et al., 2013). A reprodutibilidade deste teste é aumentada com a utilização de um ativador (Favaloro & Lippi, 2012)(Broomhead et al., 2013).

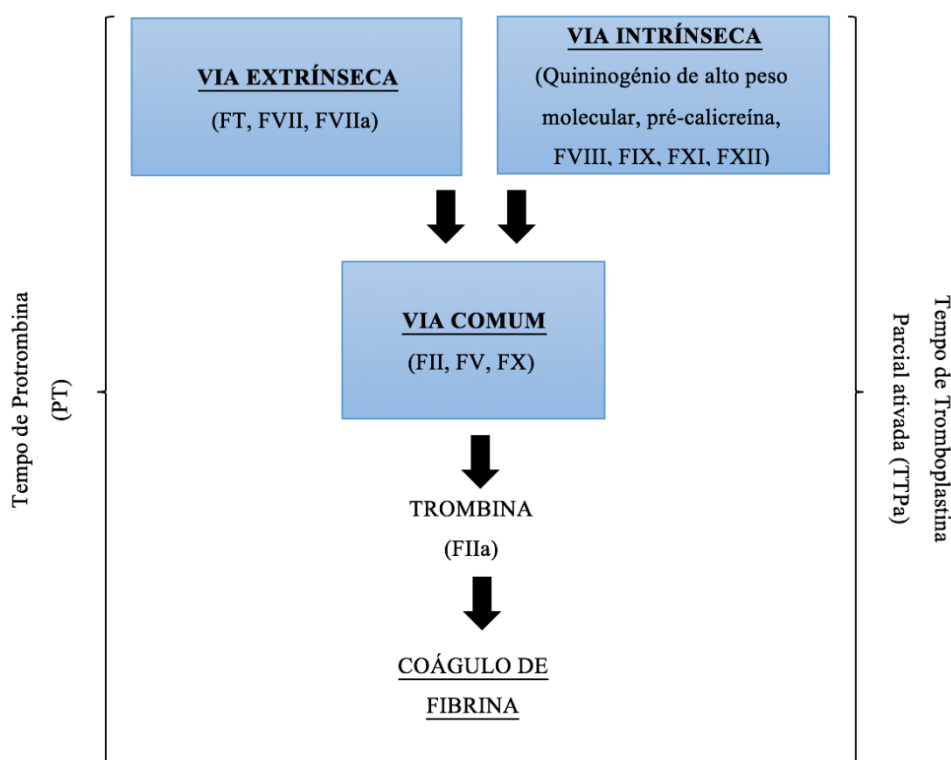
O TTPa é geralmente utilizado na monitorização da terapia anticoagulante com heparina (Jackson & Becker, 2014). Em situações de emergência, pode ainda ser utilizado na avaliação qualitativa do nível e atividade do efeito anticoagulante na terapia com dabigatran, encontrando-se os resultados dependentes dos reagentes utilizados (Demir, 2015).

### 1.5.2 TEMPO DE PROTROMBINA (TP)

O TP é utilizado na avaliação da presença e atividade das proteínas pró-coagulantes da via extrínseca (FVII) e da via comum (FI, FII, FV, FX) (Kamoh & Swantek, 2012)(Favaloro & Lippi, 2012).

O tempo necessário para a formação do coágulo fibrina, como resposta à ativação da via extrínseca, é medido após a incubação de uma amostra de plasma sanguíneo do indivíduo, fosfolípidos e tromboplastina (fator tecidual) e posterior recalcificação da incubação inicial (Favaloro & Lippi, 2012). O fator tecidual utilizado pode ser proveniente de diferentes origens (cérebro de coelho, placenta humana ou fator tecidual humano recombinado) (Mackie et al., 2013).

O TP é o principal ensaio laboratorial usado na monitorização da terapia com antagonistas da vitamina K (varfarina) (Jackson & Becker, 2014). Caso seja calibrado de acordo com os *standards* necessários, pode ainda ser utilizado na avaliação do efeito anticoagulante do rivaroxaban (Konkle, 2014).



**Figura 4** – Testes laboratoriais de primeira linha na monitorização da terapia anticoagulante convencional. (Adaptado de Brummel-Ziedins & Wolberg, 2014)

### 1.5.3 INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO (INR)

A utilização de diferentes reagentes na execução do TP conduz à obtenção de resultados díspares. De forma a padronizar os resultados obtidos nesse ensaio foi criado o INR (Broomhead et al., 2013)(Favaloro & Lippi, 2012).

$$INR = \left( \frac{TP \text{ paciente (segundo)}}{TP \text{ normal (segundos)}} \right)^{ISI}$$

O INR é estandardizado de acordo com uma referência internacional, *international sensitivity index* (ISI), facultada pelos fornecedores dos reagentes utilizados. O ISI varia de valores de acordo com a sua origem (não humano, humano ou recombinado) (Broomhead et al., 2013).

Este teste de coagulação simples e universal foi desenvolvido para a monitorização da terapia anticoagulante com antagonistas da vitamina K (varfarina) (Jackson & Becker, 2014).

### 1.5.4 TEMPO DE TROMBINA (TT)

O TT avalia o tempo necessário para a conversão do fibrinogénio em fibrina, na presença de trombina (Jackson & Becker, 2014).

Neste teste, ao plasma sanguíneo do indivíduo é adicionada trombina humana ou trombina exógena purificada (bovina), sendo posteriormente medido o tempo decorrente entre a adição da trombina e a formação do coágulo de fibrina (Mackie et al., 2013).

Os resultados deste ensaio encontram-se prolongados, de forma linear e dose-dependente, na presença de inibidores do fator II de coagulação, como é o caso da heparina ou do dabigatran (Jackson & Becker, 2014).

### 1.5.5 TEMPO DE TROMBINA DILUÍDO (TTd)

O TTd, modificação do tempo de trombina, é um teste quantitativo calibrado para a avaliação dos inibidores diretos da trombina (dabigatran) (Liew, Eikelboom, O'Donnell, & Hart, 2013). Quando os valores obtidos se encontram normais, o efeito terapêutico anticoagulante pode ser considerado ausente (Demir, 2015).

### 1.5.6 TEMPO DE COAGULAÇÃO DE ECARINA (TCE)

O TCE permite avaliar, de forma qualitativa e quantitativa, a atividade dos inibidores diretos da trombina, como é o caso da dabigatran (Jackson & Becker, 2014)(Demir, 2015)(Davis, Robertson, Shivakumar, & Lee, 2013).

A ecarina é um ativador específico da protrombina, sendo isolada a partir do veneno de uma espécie de cobra. Neste ensaio laboratorial, a ecarina é adicionada ao plasma isolado, sendo depois medido o tempo necessário até à formação do coágulo de fibrina (Salem, Sabouret, Funck-Brentano, & Hulot, 2015)(Jackson & Becker, 2014)(Cuker, Siegal, Crowther, & Garcia, 2014).

### 1.5.7 FATOR ANTI-Xa

O fator anti-Xa é um teste cromogénico que permite avaliar os níveis plasmáticos de heparina e inibidores diretos do fator Xa (Newall, 2013)(Jackson & Becker, 2014).

Neste exame laboratorial, um composto sensível ao substrato do FXa é utilizado, sendo a sua componente cromogénica libertada aquando da atividade enzimática do FXa. O composto cromogénico é diretamente proporcional aos níveis plasmáticos do FXa, logo na presença de inibidores deste fator a clivagem do substrato é menor e, consequentemente, a libertação do composto cromogénico inferior (Jackson & Becker, 2014).

## **2. TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE**

Com o aumento da esperança média de vida, o número de doentes crónicos polimedicados torna-se cada vez mais frequente na prática clínica diária. Entre os fármacos mais comuns, destacam-se os anticoagulantes (Soff, 2012).

A terapêutica anticoagulante é utilizada, há mais de 60 anos, no tratamento e profilaxia de doenças tromboembólicas, incluindo o tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), assim como na prevenção de acidentes vasculares cerebrais (AVC) em pacientes com fibrilhação auricular (FA) (Soff, 2012)(Hoffbrandm & Moss, 2011).

Os antagonistas da vitamina K, como é o caso da varfarina, eram até há pouco tempo os únicos anticoagulantes disponíveis no mercado. Devido à sua curta janela terapêutica, às inúmeras interações medicamentosas e alimentares, à necessidade de monitorização rígida e ao número de hemorragias associadas ao seu consumo, surgiu a necessidade de formular novos anticoagulantes capazes de ultrapassar estas desvantagens (Harter, Levine, & Henderson, 2015)(Militaru, Vesa, Pop, & Buzoianu, 2015).

Os novos anticoagulantes diretos, inibidores do fator IIa ou Xa, surgem então como alternativa aos anticoagulantes convencionais (Burnett et al., 2016)(Bouget & Oger, 2015). Esta nova geração de fármacos possui perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos mais previsíveis, menos interações medicamentosas, um início de ação mais rápido e um tempo de semivida ( $t_{1/2}$ ) menor, sem que exista necessidade de realizar uma monitorização rotineira (Mekaj, Mekaj, Duci, & Miftari, 2015)(Vílchez, Gallego, & Lip, 2014)(Burnett et al., 2016)(Lohrmann et al., 2016).

**Tabela 2** – Indicações para terapia anticoagulante com a nova geração de anticoagulantes diretos (Bouget & Oger, 2015; Ghanima, Atar, & Sandset, 2013; Mekaj et al., 2015)

<b>Indicações Terapêuticas</b>
Profilaxia de trombose venosa após cirurgia ortopédica
Prevenção de AVC e embolia sistémica em pacientes com FA não valvular
Tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar
Profilaxia secundária após trombose venosa



Apesar de apresentarem vantagens notórias em comparação com os antagonistas da vitamina K têm, também, algumas desvantagens, entre elas o seu custo elevado, testes de monitorização limitados e, até há pouco tempo, ausência de um agente capaz de reverter o seu efeito anticoagulante em caso de *overdose* ou em episódios de hemorragias excessivas (Harter et al., 2015)(Vílchez et al., 2014).

A monitorização da terapia com os novos anticoagulantes orais é necessária no pré-operatório de procedimentos cirúrgicos invasivos urgentes, em doentes com disfunções hepáticas ou renais, em casos de hemorragia ou trombose, em pacientes com pesos corporais extremos (obesidade e anorexia), e quando se suspeita da existência de interações medicamentosas ou do incumprimento da terapêutica por parte do paciente (Lohrmann et al., 2016)(Konkle, 2014)(Mekaj et al., 2015).

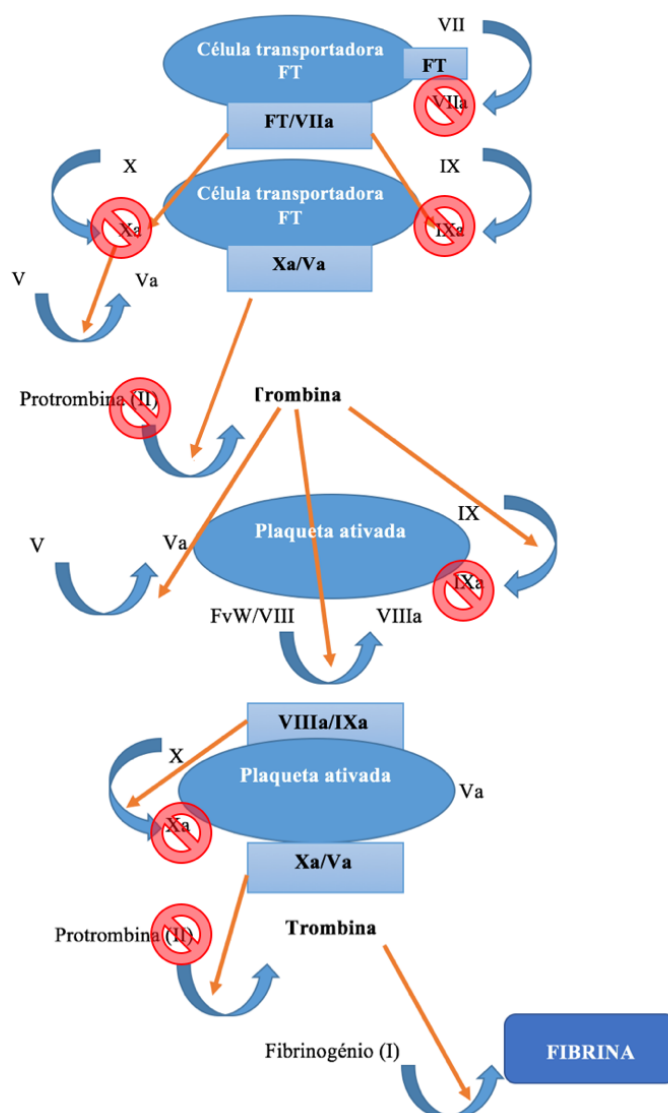
**Tabela 3** – Farmacocinética e monitorização dos principais anticoagulantes orais

	<b>Varfarina</b>	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>
Via de administração	Oral	Oral	Oral	Oral
Biodisponibilidade oral	98%	3 a 7%	60 a 80%	50 a 60%
Ligação às proteínas plasmáticas	99%	35%	95%	87%
$t_{1/2}$	20 a 60h	12 a 14h	5 a 13h	8 a 15h
Via de excreção	Hepática (100%)	Renal (80%)	Renal (66%)	Renal (25%)
Monitorização	INR	TCE TTd	Anti-Xa (PT)	Anti-Xa

## 2.1 ANTAGONISTAS DA VITAMINA K

### 2.1.1 VARFARINA

O antagonista da vitamina K mais prescrito pela classe médica é, possivelmente, a varfarina. Este fármaco é composto por uma mistura de dois estereoisómeros, R-varfarina e S-varfarina, sendo o último mais potente no efeito anticoagulante (McPherson & Pincus, 2011).



**Figura 5** – Ação anticoagulante da varfarina sob os fatores de coagulação

A varfarina é um anticoagulante indireto responsável pela redução da síntese dos fatores de coagulação vitamina K dependentes II, VII, IX, X e proteínas C e S. A sua ação passa pela inibição da vitamina K epóxido-redutase e consequente bloqueio da regeneração da forma ativa da vitamina K necessária para a  $\gamma$ -carboxilação das proteínas pró-coagulantes (FII, FVII, FIX, FX) e anticoagulantes (C e S). Apesar de possuir um efeito anticoagulante (inibição dos FII, FVII, FIX e FX) e pró-coagulante (inibição da proteína C e S), o efeito anticoagulante é dominante (Salem et al., 2015)(Jackson & Becker, 2014)(Ageno et al., 2012)(Militaru et al., 2015)(Mekaj et al., 2015)(Tanaka, Key, & Levy, 2009).

Durante a indução do seu efeito anticoagulante, os FIIa e FXa mantêm-se funcionais durante 2 a 3 dias, o que permite que exista a geração de trombina e

consequente formação do coágulo de fibrina pelas quantidades residuais destes fatores. Quando existe a necessidade de um efeito anticoagulante mais rápido, pode ser associada concomitantemente com um anticoagulante parentérico de início de ação rápido, sendo este descontinuado após a obtenção de níveis terapêuticos de varfarina considerados ideais (Tanaka et al., 2009)(Harter et al., 2015).

A terapia anticoagulante com este fármaco encontra-se sujeita a inúmeras interações farmacológicas, genéticas (sistema do citocromo P450) e dietéticas. Dentre os fármacos que interferem com a sua atividade, destacam-se os indutores do CYP2C9, responsáveis pela diminuição do efeito anticoagulante, e os antibióticos, que alteram o metabolismo da varfarina e a flora intestinal, aumentando os níveis de vitamina K. Os alimentos de folha verde, ricos em vitamina K, como os brócolos, alface, couve, nabo, endívias e couve-lombarda, dificultam igualmente a sua ação anticoagulante (Liew et al., 2013).

A varfarina encontra-se indicada na profilaxia da trombose venosa profunda, prevenção e tratamento de complicações tromboembólicas em pacientes com fibrilhação auricular, próteses valvulares cardíacas e estados pós-operatórios (Harter et al., 2015)(Militaru et al., 2015)(Vílchez et al., 2014).

Os efeitos adversos mais comumente descritos são as hemorragias. Como tal, a sua prescrição encontra-se contraindicada em pacientes com elevado risco de hemorragia ou historial de anemias. Por se tratar de um fármaco teratogénico, o seu uso está igualmente contraindicado em grávidas (Harter et al., 2015).

A terapia com este antagonista da vitamina K exige uma rígida monitorização de forma a evitar níveis subterapêuticos, associados a estados tromboembólicos, ou níveis supratrapêuticos, associados a estados hemorrágicos. Para que a monitorização seja considerada eficaz e capaz de refletir o nível de anticoagulação, a terapia tem que ser mantida num período mínimo de 4 a 6 dias. O PT e o INR são os testes laboratoriais *gold standard* (Liew et al., 2013)(Burnett et al., 2016)(Harter et al., 2015).

Em caso de *overdose* ou de estados hemorrágicos, os efeitos anticoagulantes da varfarina podem ser revertidos através da administração de plasma fresco congelado, complexo de protrombina ou vitamina K (Harter et al., 2015)(Salem et al., 2015)(Liew et al., 2013).

## 2.2 INIBIDORES DO FATOR IIa

### 2.2.1 DABIGATRAN (Pradaxa<sup>®</sup>)

O dabigatran foi o primeiro da nova geração de anticoagulantes a possuir aprovação de comercialização. Como inibidor do FIIa, impede que exista a conversão do fibrinogénio em fibrina e consequente formação do coágulo de fibrina (Mekaj et al., 2015)(Bouget & Oger, 2015).

As principais características farmacocinéticas passam pelo seu início de ação rápido (1 a 3 h), a baixa biodisponibilidade oral (3 a 7%) e a necessidade de ajuste da dose em doentes renais, uma vez que 80% do fármaco possui excreção renal (Lazo-Langner, Lang, & Douketis, 2013)(Soff, 2012)(Burnett et al., 2016)(Bouget & Oger, 2015)(Vílchez et al., 2014)(Mekaj et al., 2015).

A terapia com este anticoagulante oral não se encontra sujeita a inúmeras interações medicamentosas, visto não sofrer metabolização pelo sistema do citocromo P450 (Mekaj et al., 2015). As únicas interações conhecidas são com os inibidores e indutores da glicoproteína P, que aumentam ou diminuem, respetivamente, a sua exposição sistémica (Bouget & Oger, 2015)(Liew et al., 2013)(Levy, Spyropoulos, Samama, & Douketis, 2014).

Este inibidor do FIIa encontra-se indicado na profilaxia de trombose venosa após cirurgia ortopédica (substituição de joelho/anca) e na profilaxia de AVC e embolia sistémica em pacientes com fibrilhação auricular não valvular (Levy et al., 2014)(Ghanima et al., 2013)(Mekaj et al., 2015)(Bouget & Oger, 2015).

As hemorragias são os principais efeitos adversos descritos em pacientes que realizem terapia anticoagulante com este fármaco. Em menor número, são também relatados casos de dispepsia, diarreia, vômitos e náuseas (Harter et al., 2015)(Jackson & Becker, 2014)(Ghanima et al., 2013)(Burnett et al., 2016). O dabigatran está contraindicado em pacientes com próteses valvulares mecânicas, uma vez que aumenta o risco de AVC e enfarte agudo do miocárdio (EAM) (Johnston, 2016).

Apesar de não existir necessidade de uma monitorização rotineira durante a utilização deste fármaco, doentes renais necessitam que as doses sejam ajustadas de acordo com a sua função renal (Lazo-Langner et al., 2013). O TCE e o TTd são os testes laboratoriais mais indicados na monitorização e avaliação quantitativa, refletindo diretamente a inibição da trombina existente (Demir, 2015)(Salem et al., 2015)(Harter

et al., 2015)(Liew et al., 2013)(Konkle, 2014). O TT é extremamente sensível à presença de dabigatran, sendo que valores considerados normais excluem níveis terapêuticos deste anticoagulante (Cuker et al., 2014)(Liew et al., 2013).

Em situações de *overdose* e estados hemorrágicos, a hemodiálise parece ser a opção de tratamento que gera mais concordância (Ghanima et al., 2013)(Lohrmann et al., 2016)(Lazo-Langner et al., 2013)(Liew et al., 2013). Alguns autores sugerem, também, a utilização de carvão ativado em casos em que a toma da dose tenha sido realizada há menos de 2 horas (Salem et al., 2015)(Liew et al., 2013). Recentemente, foi aprovado pela FDA o Idarucizumab (Praxbind®), um fragmento monoclonal de anticorpo humano capaz de reverter o efeito do dabigatran no espaço de minutos (Pollack et al., 2015)(Lohrmann et al., 2016)(Sarich et al., 2015).

## 2.3 INIBIDORES DO FATOR Xa

### 2.3.1 RIVAROXABAN (Xarelto®)

O rivaroxan é um inibidor direto do FXa que impede a geração de trombina e consequente formação das fibras de fibrina responsáveis pela formação do coágulo (Mekaj et al., 2015)(Lazo-Langner et al., 2013)(Bouget & Oger, 2015).

Este anticoagulante oral direto possui um início de ação rápido (1 a 4h), biodisponibilidade oral influenciada pela ingestão simultânea de alimentos (60 a 80% sem alimentos) e excreção renal de 66%, o que conduz à necessidade do ajuste da dose em doentes renais (Lazo-Langner et al., 2013)(Bouget & Oger, 2015)(Vílchez et al., 2014)(Burnett et al., 2016).

As principais interações medicamentosas são com inibidores e indutores fortes do CYP3A4 e indutores e inibidores da glicoproteína P (Liew et al., 2013)(Soff, 2012)(Rider & Rider, 2013)(Levy et al., 2014).

A terapia com este fármaco está indicada na profilaxia de trombose venosa profunda após cirurgia ortopédica (substituição de joelho/anca), profilaxia de embolia pulmonar e prevenção secundária da síndrome coronária aguda (Ghanima et al., 2013)(Levy et al., 2014)(Vílchez et al., 2014)(Bouget & Oger, 2015).

O rivaroxaban, tal como os outros anticoagulantes orais supracitados, possui como principal efeito adverso as hemorragias (Harter et al., 2015)(Jackson & Becker, 2014)

Quando existe a necessidade de ajuste da dose, o fator anti-Xa é o ensaio laboratorial mais indicado (Liew et al., 2013)(Harter et al., 2015)(Konkle, 2014). O TP poderá ser utilizado na avaliação quantitativa do efeito anticoagulante deste fármaco (dose-dependente), apresentando-se prolongado, caso tenha sido calibrado para o mesmo (Konkle, 2014)(Demir, 2015)(Johnston, 2016).

Em estados hemorrágicos ou situações de *overdose*, o complexo protrombina é sugerido como antídoto por alguns autores. No entanto, não existe até à data um agente aprovado para esse efeito (Harter et al., 2015)(Salem et al., 2015)(Das, 2015). O andexanet alfa (ANNEXA-R™), uma molécula modificada do fator Xa humano, encontra-se em fase 3 de estudo clínico para ser utilizado como antídoto em situações de *overdose* (Sarich et al., 2015)(Chu, Boucher, & Spry, 2015).

### 2.3.2 APIXABAN (Eliquis®)

O apixaban, tal como o rivaroxaban, é um antagonista reversível direto do FXa responsável pela inibição da geração de trombina e consequente formação do coágulo de fibrina (Mekaj et al., 2015)(Bouget & Oger, 2015).

A nível farmacocinético, este anticoagulante oral possui um início de ação rápido e uma boa biodisponibilidade oral. Em comparação com o outro antagonista do FXa, este fármaco possui uma menor excreção renal (25%), no entanto necessita que a sua dose seja ajustada em doentes renais e hepáticos (Lazo-Langner et al., 2013)(Soff, 2012)(Mekaj et al., 2015)(Vílchez et al., 2014)(Konkle, 2014)(Burnett et al., 2016).

As principais interações farmacológicas são com os indutores e inibidores fortes do CYP3A4 e com os indutores e inibidores da glicoproteína P (Soff, 2012)(Liew et al., 2013)(Levy et al., 2014)(Rider & Rider, 2013).

A terapia com este fármaco está indicada na profilaxia de AVC em pacientes com fibrilhação auricular não valvular e na prevenção de trombose profunda após cirurgia ortopédica (substituição de joelho/anca) (Bouget & Oger, 2015)(Tanaka et al., 2009)(Ghanima et al., 2013).

As hemorragias e as náuseas aparecem descritas como os principais efeitos adversos durante a terapia com apixaban (Harter et al., 2015)(Jackson & Becker, 2014). Nas situações em que é necessário monitorizar a terapêutica, o exame laboratorial anti-Xa é o mais apropriado, fornecendo informação quantitativa (Liew et al., 2013)(Burnett

et al., 2016)(Harter et al., 2015).

Tal como se sucede com os outros anticoagulantes inibidores do fator Xa, ainda não existe um antídoto aprovado para as situações de *overdose* e estados hemorrágicos. Alguns autores sugerem a utilização do complexo protrombina (Harter et al., 2015)(Salem et al., 2015). Como foi referido anteriormente, encontra-se em fase 3 de estudo clínico o andexanet alfa (ANNEXA-A), um agente apontado como possível antídoto em situações de *overdose* (Sarich et al., 2015)(Chu et al., 2015).

**Tabela 4** – Monitorização dos anticoagulantes orais diretos. (Adaptado de Hidalgo et al., 2015)

Testes Laboratoriais de Monitorização	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Tempo de protrombina (TP)	-	+	-
Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)	+	-	-
Tempo de trombina (TT)	-	-	-
Tempo de trombina diluído (TTd)	+	-	-
Tempo de coagulação de ecarina (TCE)	+	-	-
Fator anti-Xa	-	+	+

(+) recomendado, (-) não recomendado, (+\*) recomendado mas necessita de laboratório especializado

### 3. CIRURGIA ORAL E TERAPIA ANTICOAGULANTE

O modo de atuação num paciente que possui indicação para cirurgia oral e se encontra sob terapia anticoagulante é, ainda hoje, um assunto que não reúne total concordância entre a comunidade científica (Amer, Mourad, Salem, & Abdelfadil, 2014).

A interrupção da terapia anticoagulante antes da intervenção cirúrgica era prática comum entre os médicos dentistas. Atualmente, inúmeros estudos sugerem que a descontinuação pode estar associada com o aumento do risco de episódios tromboembólicos, riscos esses potencialmente fatais (Amer et al., 2014)(Kamoh & Swantek, 2012)(Dinkova, Kirova, & Delev, 2013)(Valsami & Asmis, 2013).

Assim, existe a necessidade de se realizar um balanço entre o risco hemorrágico e o risco trombótico (tabela 5) de cada paciente, de acordo com as suas características individuais e o procedimento cirúrgico a realizar (Valsami & Asmis, 2013)(Kamoh & Swantek, 2012).

**Tabela 5** – Fatores de risco para o desenvolvimento de complicações hemorrágicas e tromboembólicas (Burnett et al., 2016)(Fakhri et al., 2013)(Valsami & Asmis, 2013)

<b>Hemorragia</b>	<b>Tromboembolismo Venoso (TEV)</b>
Doença sistêmica que necessite de terapia anticoagulante	Cirurgia
Anemia	Câncer e sua terapêutica
Insuficiência renal ou disfunção hepática	Compressão venosa
Trauma	Gravidez e período pós-parto (6 semanas)
Medicação concomitante	Contracetivos orais e terapia hormonal
Câncer	
Álcool	Obesidade
Diabetes	Aumento da idade (>65)
Aumento da idade (>65)	Deficiências hereditárias das proteínas C, S e antitrombina
História de hemorragias excessivas	TEV prévio



O planeamento pré-operatório, o modo de atuação intraoperatório e os cuidados pós-operatórios são passos fundamentais na prevenção de quaisquer complicações associadas à cirurgia oral (Kamoh & Swantek, 2012).

### 3.1 AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

A avaliação pré-operatória é, provavelmente, o passo mais importante na prevenção das complicações associadas com a cirurgia oral em pacientes sob terapia anticoagulante (Kamoh & Swantek, 2012).

A execução de uma história clínica cuidada e minuciosa é fundamental, de modo a compreender a história de doença atual e pregressa, tal como as características individuais do paciente que possam, de alguma forma, comprometer os procedimentos cirúrgicos a realizar (McCormick, Moore, Meechan, & Norouzi, 2014). Para que a história clínica seja completa é necessário inquirir o paciente, compreendendo o motivo da consulta, a sua idade, história social, história médica pregressa e atual, alergias medicamentosas, história dentária, medicações realizadas com regularidade e história pregressa de hemorragias (Renton, Woolcombe, Taylor, & Hill, 2013)(Henderson, 2011).

A anamnese inicial permite, assim, ao médico dentista fazer uma avaliação do risco hemorrágico associado aos procedimentos cirúrgicos a serem realizados e às patologias e medicações que o paciente realiza (McCormick, Moore, Meechan, et al., 2014). No caso do doente se encontrar sob terapia anticoagulante, o clínico deve compreender se esta é realizada de forma pontual ou crónica (Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015).

Os exames clínicos extraorais e intraorais são igualmente importantes no planeamento cirúrgico, permitindo ao médico dentista avaliar o local a ser intervencionado e programar a técnica mais indicada para o caso (Renton et al., 2013).

Perante um paciente que se encontre sob terapia anticoagulante e que possua indicação para cirurgia oral é necessário fazer uma avaliação do risco-benefício que advém do procedimento a realizar, tal como do risco hemorrágico (tabela 6) que esse mesmo procedimento tem no doente em questão (Mar, Familtsev, Ezekowitz, Lakkireddy, & Gopinathannair, 2015)(Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015).

Após a avaliação inicial de risco e o balanço entre os prós e contras, o médico dentista deve decidir e instruir o paciente acerca da terapia anticoagulante, optando por manter, descontinuar, atrasar a toma ou ajustar a dose (Cho & Kim, 2013)(Dinkova et al., 2013). O médico assistente deve ser consultado sempre que existam dúvidas acerca da terapêutica anticoagulante e possíveis comorbilidades existentes (McCormick, Moore, Meechan, et al., 2014)(Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015)(Kamoh & Swantek, 2012)

**Tabela 6** – Procedimentos dentários e seus riscos hemorrágicos. (Adaptado de Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015 e Doonquah & Mitchell, 2012)

<b>Sem Risco Hemorrágico</b>	<b>Baixo Risco Hemorrágico</b>	<b>Elevado Risco Hemorrágico</b>
Tratamento endodôntico convencional	Exodontias simples (1 a 3 peças dentárias)	Exodontias complexas (> 3 peças dentárias)
Destartarização supragengival	Destartarização infragengival	Cirurgia periodontal Cirurgia pré-protética
Restaurações diretas e indiretas com margens supragengivais	Restaurações diretas e indiretas com margens infragengivais	Cirurgia de colocação de implantes Cirurgia peri-radicular
Impressões de arcadas	Instrumentação da superfície radicular	Retalhos ósseos
Examinação periodontal	Apicectomia	Osteotomia
Anestesia infiltrativa	Sondagens periodontais (6 localizações)	Exodontia de sisos inclusos
Anestesia intraligamentar	Incisão e drenagem de abscessos	Alongamento coronário Gengivectomia
Anestesia troncular	Biopsia de tecidos moles (até 2,5 cm)	Biopsias de tecidos moles (> 2,5 cm)
Ajuste de aparelhos ortodônticos		Cirurgia ortognática/maxilofacial

Procedimentos dentários que impliquem um risco hemorrágico mínimo devem ser realizados de acordo com o protocolo geral de atuação, sem que seja necessário interromper a terapia anticoagulante (Burnett et al., 2016)(Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015).

Em pacientes de elevado risco hemorrágico, isto é, que se encontram sob terapia anticoagulante e que têm indicação para a realização de intervenções cirúrgicas com risco de hemorragia elevado, existe a necessidade de um planeamento cuidadoso dos procedimentos a efetuar (Kamoh & Swantek, 2012)(Malmquist, 2011).

Quando o doente possui indicação para exodontias múltiplas (> 3 peças dentárias), as cirurgias devem ser realizadas de forma faseada, de modo a evitar hemorragias excessivas durante e após a intervenção (Kamoh & Swantek, 2012)(McCormick, Moore, Meechan, et al., 2014).

O agendamento das cirurgias deve ser feito no início da semana e nas primeiras horas da manhã, de forma a permitir o retorno do paciente à clínica caso existam complicações hemorrágicas (Fakhri et al., 2013)(Kamoh & Swantek, 2012).

O tipo de procedimento, localização e extensão da intervenção, a existência de comorbilidades e o tipo terapia anticoagulante vão ditar o modo de atuação e as medidas preventivas necessárias em cada situação (Burnett et al., 2016).

De acordo com o tipo de terapia anticoagulante realizada, o clínico deve decidir se existe a necessidade de requerer testes laboratoriais de monitorização, de forma a avaliar a necessidade de descontinuação da terapêutica. Caso o paciente se encontre sob terapia anticoagulante de carácter temporário, a intervenção cirúrgica não urgente deve ser adiada até que esta seja concluída (Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015).

### 3.2 MODO DE ATUAÇÃO INTRAOPERATÓRIO

A técnica cirúrgica utilizada deve estar ajustada à situação, de modo a que os procedimentos sejam o mais atraumáticos possível, permitindo, assim, um controlo apropriado da hemorragia (Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015)(Doonquah & Mitchell, 2012)(Kamoh & Swantek, 2012).

É essencial que no período pré-operatório tenha sido realizado um correto planeamento da incisão e da anatomia da área intervencionada, tendo sempre em

consideração a proximidade com estruturas nobres (Kamoh & Swantek, 2012)(Doonquah & Mitchell, 2012).

As incisões devem ser realizadas, sempre que possível, junto a zonas ósseas de modo a permitir uma correta compressão em caso de hemorragia. O tamanho deve ser suficiente para permitir o acesso à área a intervencionar, sendo que a mucosa e o periósteo devem ser bem incisionados e elevados de forma atraumática. Os procedimentos cirúrgicos com recurso a retalho devem ser evitados (Kamoh & Swantek, 2012).

Tal como a técnica cirúrgica, a técnica anestésica deve ser igualmente planeada. Apesar de não reunir concordância entre todos os autores, o bloqueio do nervo alveolar inferior (anestesia troncular) deve ser evitado. A solução anestésica utilizada nos procedimentos cirúrgicos deve conter vasoconstritor (Malmquist, 2011)(Rider & Rider, 2013)

No decorrer da cirurgia existe a rutura de vasos sanguíneos, o que leva a que exista alguma hemorragia residual, hemorragia essa responsável pelo comprometimento da visibilidade. Sempre que considere necessário, o clínico deve fazer compressão do local, com recurso a uma gaze esterilizada, de modo a controlar a hemorragia e a melhorar a visibilidade do local cirúrgico (Kamoh & Swantek, 2012)(Ogle et al., 2011).

Deve ser realizada uma associação das técnicas cirúrgicas utilizadas com medidas hemostáticas adicionais, como é o caso das esponjas de gelatina reabsorvíveis, esponjas de colagénio, selantes de fibrina, bochechos de ácido tranexâmico a 5% e fios de sutura multifilamentados não reabsorvíveis, estes últimos com o objetivo de controlar a tensão aplicada no local intervencionado. Após a intervenção, o local deve ser pressionado com uma gaze esterilizada (McCormick, Moore, & Meechan, 2014)(Fakhri et al., 2013).

Em situações de exodontias, o tecido de granulação existente deve ser todo removido, um substituto hemostático colocado no alvéolo e, de seguida, o local cirúrgico deve ser suturado (Malmquist, 2011).

Mais adiante serão discutidos os modos de atuação intraoperatórios específicos para cada tipo de anticoagulante.

### 3.3 INDICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Após a cirurgia oral, a explicação de todos os cuidados pós-operatórios, de forma oral e escrita, assim como o fornecimento dos contactos de emergência, é essencial para que as complicações associadas com os procedimentos cirúrgicos sejam minimizadas e, em situações específicas, detetadas precocemente (Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015)(Kamoh & Swantek, 2012)

O médico dentista tem, assim, um papel muito importante no que toca ao período pós-operatório (tabela 7), uma vez que é responsável por transmitir de forma clara todos os cuidados que o paciente deve ter nos dias subsequentes à cirurgia oral (Costa et al., 2013).

Logo após o procedimento, o doente deve fazer pressão na área intervencionada, com recurso a uma gaze esterilizada, durante 30 minutos. Os bochechos e movimentos de sucção devem ser evitados nas primeiras 24 horas, de forma a prevenir que o coágulo formado seja expelido. No decorrer do primeiro dia, o paciente deve aplicar gelo sob a área intervencionada durante períodos de 5 a 10 minutos, devendo evitar fumar durante este período inicial. A higiene oral deve ser mantida, devendo ser evitado o contacto no local cirúrgico durante o primeiro dia. A dieta nas primeiras 24 a 48 horas deve ser mole, líquida e fria (Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015)(Malmquist, 2011)(Kamoh & Swantek, 2012).

**Tabela 7** – Cuidados pós-operatórios gerais

<b>Cuidados Pós-operatórios</b>
Fazer compressão com gaze esterilizada (30 minutos), após esse período colocar nova gaze caso a hemorragia não tenha cessado
Aplicar gelo (5 a 10 minutos) na área da cirurgia, durante as primeiras 24 horas
Evitar bochechar e cuspir nas primeiras 24 horas
Lavar os dentes e língua normalmente, sem tocar na área intervencionada (nas primeiras 24 horas)
Fazer dieta mole, líquida e fria nos primeiros dias (24 a 48h)
Evitar baixar a cabeça e fazer esforços físicos
Evitar fumar nas primeiras 24 horas
Dormir com a cabeceira levantada (45°), sem apoiar o local intervencionado

Seguir a terapêutica medicamentosa prescrita

Em caso de hemorragias excessivas consultar o médico dentista

Caso o local cirúrgico tenha sido suturado, voltar dentro do período de 8 dias para  
remover a sutura

---

Em caso de dor, o clínico deve evitar a prescrição de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo os inibidores da COX2, dando preferência ao paracetamol (Rider & Rider, 2013)(Kamoh & Swantek, 2012).

Os estados hemorrágicos, como complicações pós-operatórias da cirurgia oral, apenas apresentam um risco significativo em doentes sob terapia anticoagulante em situações específicas. Pequenas hemorragias nas primeiras 24 horas são consideradas normais, podendo estar um pouco mais prolongadas em pacientes que tomem regularmente anticoagulantes. Em quadros hemorrágicos prolongados (>24 horas), o paciente deve procurar o médico dentista responsável pela intervenção cirúrgica ou o serviço hospitalar de urgência, caso não consiga contactar com o clínico (Wahl, Pinto, Kilham, & Lalla, 2015)(Malmquist, 2011)(Burnett et al., 2016)(Wahl, 2015).

**Tabela 8** – Complicações pós-operatórias mais frequentes relacionadas com a exodontia de dentes maxilares e mandibulares (Henderson, 2011)

<b>Dentes Maxilares</b>	<b>Dentes Mandibulares</b>
Hemorragia	Hemorragia
Fratura da tuberosidade	Hematoma
Raízes retidas	Raízes retidas
Comunicação oro-antral	Lesão do nervo alveolar inferior/mentoniano
Deslocação do dente para o seio maxilar	Fratura mandibular
Alveolite seca	Alveolite seca

### 3.4 CIRURGIA ORAL E TERAPIA COM VARFARINA

A varfarina é, provavelmente, o anticoagulante prescrito mais antigo e que

reúne, até à data, mais estudos comparativos realizados. Inúmeros são os artigos existentes que equiparam pacientes com indicação para cirurgia oral que se encontram ou não sob terapia anticoagulante com varfarina. Apesar da quantidade de estudos, o consenso acerca do modo de atuação não gera total concordância entre a comunidade científica (Fakhri et al., 2013).

Alguns autores defendem que o risco tromboembólico (AVC, embolia pulmonar) associado à suspensão da terapia anticoagulante com varfarina supera o risco hemorrágico associado com a realização dos procedimentos cirúrgicos sob terapia anticoagulante (McCormick, Moore, Meechan, et al., 2014)(Wahl et al., 2015)(Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015).

Por outro lado, não existem até à data casos relatados de pacientes que mantiveram a terapia com varfarina e que faleceram na sequência de complicações tromboembólicas. O risco hemorrágico num paciente que não interrompa a terapia anticoagulante é 10 vezes superior quando comparado com indivíduos que não se encontrem anticoagulados (Fakhri et al., 2013)(Wahl, 2015).

No período pré-operatório, a monitorização com recurso ao INR é obrigatória para que o médico dentista compreenda se a terapia anticoagulante se encontra dentro dos níveis terapêuticos (tabela 9) e, assim, avalie a segurança dos procedimentos cirúrgicos a realizar. A monitorização deve ser realizada preferencialmente 24 horas antes da intervenção, podendo ser estendida até 72 horas antes, em doentes que apresentem valores considerados normais e estáveis de INR (Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015)(McCormick, Moore, & Meechan, 2014).

Quando o paciente possui valores de INR inferiores a 4, o risco de hemorragia é considerado baixo, logo não existe a necessidade de descontinuar a terapia com varfarina em cirurgias orais e tratamentos dentários e periodontais *minor*. O modo de intervenção deve ser realizado de acordo com os protocolos gerais de atuação (Douketis et al., 2012)(Amer et al., 2014)(McCormick, Moore, & Meechan, 2014).

Em situações de elevado risco hemorrágico, a varfarina deve ser descontinuada 4 a 5 dias antes da cirurgia. A terapia de substituição com heparina (*bridging therapy*), não fracionada ou de baixo peso molecular, deve ser considerada apenas em pacientes com elevado risco de tromboembolismo (tabela 10), uma vez se encontrar relacionada com o aumento do risco de hemorragias. A terapia anticoagulante com varfarina deve ser retomada assim que seja obtida uma adequada hemostase, 12 a 24 horas após a intervenção. (Douketis et al., 2012)(Mar et al., 2015)(Daniels, 2015).

**Tabela 9** – Fatores de risco no desenvolvimento de complicações tromboembólicas. (Adaptado de Daniels, 2015)

Risco Baixo	Risco Moderado	Risco Elevado
	TEV nos últimos 3 a 12 meses	
	TEV recorrente	
TEV > 12 meses	Próteses valvulares aórticas tipo Bileaflet	TEV nos últimos 3 meses
Próteses valvulares aórticas tipo Bileaflet	Cancro ativo	Prótese valvular mitral
	Fibrilhação auricular	Prótese aórtica
	AVC prévio	AVC ou AIT nos últimos 6 meses
	Hipertensão arterial	
	Doença cardíaca congénita	
	Diabetes mellitus	
	Mais de 75 anos	

Tal como descrito anteriormente nos modos gerais de atuação, as anestésias tronculares devem ser evitadas, optando sempre que possível por técnicas alternativas de anestesia, a extensão da intervenção deve ser limitada, os procedimentos devem ser o mais atraumáticos possível e medidas hemostáticas devem ser associadas (esponjas de colagénio e de gelatina, selantes de fibrina, sutura) (McCormick, Moore, & Meechan, 2014)(Dinkova et al., 2013)(Broekema, Van Minnen, Jansma, & Bos, 2014)(Martinez & Tsakiris, 2015)

Como analgesia pós-operatória, os AINEs, incluindo os inibidores da COX-2 não devem ser prescritos (McCormick, Moore, Meechan, et al., 2014).

### 3.5 CIRURGIA ORAL E TERAPIA COM ANTICOAGULANTES DIRETOS

Com o aparecimento da nova geração de anticoagulantes orais, o conhecimento e formação do médico dentista relativamente às características farmacológicas deste grupo de fármacos e ao modo de atuação em doentes que se encontram sob este tipo de terapia teve que ser atualizado (Burnett et al., 2016)(Johnston, 2016).



Apesar de ainda existir pouca literatura que uniformize o modo de atuação em doentes que se encontrem sob terapia anticoagulante com os anticoagulantes diretos e que possuam indicação para cirurgia oral, os artigos existentes parecem, na sua maioria, defender a mesma linha de atuação (Johnston, 2016).

A principal vantagem deste tipo de anticoagulantes é o facto de não necessitarem de monitorização regular. De qualquer modo, o clínico deve solicitar sempre que achar necessário testes laboratoriais pré-operatórios, de forma a avaliar os níveis terapêuticos e o risco hemorrágico que advêm dos procedimentos cirúrgicos a realizar (McCormick, Moore, Meechan, et al., 2014).

Durante o planeamento pré-operatório é imprescindível perceber se existem situações clínicas concomitantes e histórias pregressas de hemorragias ou de complicações tromboembólicas que possam comprometer de algum modo a cirurgia. O risco de hemorragia da intervenção deve ser pesado, comparando sempre com a urgência da mesma (McCormick, Moore, & Meechan, 2014).

Procedimentos cirúrgicos não invasivos que possuam baixo risco de hemorragia devem ser realizados de acordo com os protocolos gerais de atuação, sem que a terapia seja descontinuada ou atrasada (Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015)(Mar et al., 2015)(Van Diermen, Van Der Waal, & Hoogstraten, 2013).

Quando existe a necessidade de proceder a intervenções invasivas ou com risco elevado de hemorragia, a descontinuação da terapia ou atraso da dose estão indicadas (tabela 10). De um modo geral, a cirurgia deve ser realizada de acordo com os protocolos gerais de atuação, tendo sempre em consideração o horário de agendamento da consulta (primeiras horas do dia) e a limitação da área intervencionada (Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015)(McCormick, Moore, & Meechan, 2014).

**Tabela 10** – Estratégia de descontinuação dos anticoagulantes diretos consoante a função renal do paciente. (Adaptado de Johnston, 2016 e Costantinides et al., 2016)

<b>Função renal</b> (CrCl ml/min)	<b>Dabigatran</b> 150mg (2x dia)	<b>Rivaroxaban</b> 20 mg (1x dia)	<b>Apixaban</b> 5 mg (2x dia)
>50	24 a 48h	24 a 48h	24 a 48h
30 a 50	48 a 96h	24 a 96h	24 a 96h
<30	96 a 144h	48 a 96h	48 a 96h

Sempre que exista indicação para descontinuação da terapia anticoagulante, a terapia de substituição com heparina não está indicada, uma vez se encontrar relacionada com o aumento dos riscos hemorrágicos. A restabelecimento da terapia com os anticoagulantes diretos (tabela 11) deve ser feito 24 a 48 horas após a cirurgia (Anderson, Hassell, Trujillo, & Wolfe, 2014) (Costantinides, Rizzo, Pascazio, & Maglione, 2016).

**Tabela 11** – Estratégia de retoma da terapia anticoagulante consoante o risco hemorrágico da cirurgia.  
(Adaptado de Fakhri et al., 2013)

	<b>Risco Baixo</b>	<b>Risco Elevado</b>
Dabigatran	24h após cirurgia	48h após cirurgia
Rivaroxaban	24h após cirurgia	48h após cirurgia
Apixaban	24h após cirurgia	48h após cirurgia

Tal como na terapia com varfarina, a anestesia troncular deve ser evitada, devendo o médico dentista procurar utilizar técnicas anestésicas alternativas (Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015).

Em caso de dúvidas acerca da segurança do procedimento cirúrgico a realizar ou do modo de atuação perante a terapia anticoagulante, o médico assistente deve ser contactado (McCormick, Moore, Meechan, et al., 2014).

### 3.5.1 DABIGATRAN

O planeamento e modo de atuação num paciente que se encontre sob terapia anticoagulante com dabigatran deve ter em consideração os fatores individuais (idade, comorbilidades, medicações concomitantes, função renal e hepática) e os fatores cirúrgicos da intervenção (extensão, localização, técnica, dificuldade e risco hemorrágico). Sempre que o médico dentista achar conveniente, deve solicitar testes laboratoriais de monitorização específicos (TCE e TTd) para este fármaco (Costantinides et al., 2016).

Quando existe indicação para a execução de procedimentos não invasivos e com

baixo risco hemorrágico, a terapia não deve ser descontinuada, sendo as medidas hemostáticas suficientes para o controlo de eventuais hemorragias. O risco hemorrágico num paciente que se encontre sob terapia com dabigatran é semelhante ao de um paciente que faça terapia anticoagulante com varfarina e que possua valores de INR inferiores a 3 (McCormick, Moore, & Meechan, 2014)(Costantinides et al., 2016).

Em procedimentos cirúrgicos invasivos com elevado risco hemorrágico, a terapia anticoagulante tem indicação para ser descontinuada, sendo o tempo de interrupção ditado pelo risco de hemorragia individual. Em algumas situações, o atraso da toma da dose ou o suprimento de uma das doses diárias é suficiente para que o risco de hemorragias seja menor (Davis et al., 2013)(Costantinides et al., 2016)(Rider & Rider, 2013)(Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015).

Quando for realizada a descontinuação da terapia, esta deve ser retomada assim que tenha sido atingida uma hemostase adequada, geralmente 24 a 48 horas após a intervenção (Davis et al., 2013).

No período pós-operatório a prescrição de AINEs deve ser evitada, uma vez que potencia os riscos hemorrágicos associados com a terapia com dabigatran. O médico dentista deve optar pela prescrição de paracetamol (Costantinides et al., 2016).

### 3.5.2 RIVAROXABAN E APIXABAN

Entre a nova geração de anticoagulantes orais, os inibidores do fator Xa são os que apresentam menor quantidade de estudos realizados e de *guidelines* sugeridas (Hidalgo et al., 2015).

Tal como se sucede com o dabigatran, o planeamento pré-operatório e avaliação cuidada da história clínica são extremamente importantes no sucesso da intervenção e minimização das complicações pós-operatórias. Os testes laboratoriais de monitorização específicos para este grupo de anticoagulantes (anti-Xa) devem ser solicitados quando necessário (Harter et al., 2015)(Burnett et al., 2016).

Pacientes que possuem indicação para a realização de procedimentos dentários não invasivos e com baixo risco de hemorragias não necessitam de descontinuar a terapia com rivaroxaban e apixaban (Costantinides et al., 2016).

As cirurgias orais consideradas invasivas e com elevado risco hemorrágico devem ser acompanhadas da descontinuação da terapia anticoagulante. No caso

específico do apixaban, a toma da dose pode ser adiada ou suprimida (Costantinides et al., 2016)(Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015).

Sempre que exista a descontinuação da terapia, a mesma deve ser retomada após 24 a 48 horas, consoante o risco hemorrágico associado ao procedimento realizado (Costantinides et al., 2016).

Apesar de não se encontrar vastamente discutido em diversos estudos, a prescrição de AINEs deve ser feita de forma criteriosa e cautelosa, em virtude de se encontrar associada ao aumento do risco de episódios hemorrágicos (Costantinides et al., 2016).

## CONCLUSÃO

O tratamento de um paciente que se encontre sob terapia anticoagulante e que possua indicação para cirurgia oral é, ainda hoje, um assunto que reúne pouca concordância entre a comunidade científica. Se por um lado os anticoagulantes são fundamentais no tratamento e profilaxia de doenças tromboembólicas, por outro, o seu uso durante as intervenções cirúrgicas parece estar associado ao aumento do número de episódios hemorrágicos.

O médico dentista deve ser responsável por elaborar uma histórica clínica rigorosa e detalhada, na qual deve reunir todas as características pessoais do paciente, como a história médica pregressa e atual e terapêutica medicamentosa, que possam de algum modo comprometer ou influenciar o tipo de cirurgia a realizar.

Assim, é de extrema importância que o clínico possua conhecimentos aprofundados acerca do mecanismo fisiológico da hemostase e métodos/agentes hemostáticos, como também dos exames laboratoriais existentes, de forma a atuar corretamente de acordo com as especificidades do paciente.

Para que eventuais complicações cirúrgicas, intra e pós-operatórias, sejam evitadas, é essencial que o profissional se encontre familiarizado, não só, com os anticoagulantes orais mais usualmente prescritos, como também todos os outros grupos farmacológicos mais comuns, procurando manter-se atualizado com as mais recentes *guidelines*.

Até à última década, os antagonistas da vitamina K, mais particularmente a varfarina, eram os anticoagulantes orais mais prescritos pela classe médica. Devido às suas inúmeras interações medicamentosas e alimentares, à estreita janela terapêutica, aos perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos inconstantes e à necessidade de uma monitorização rotineira e rígida, surgiu a necessidade de desenvolver uma nova geração de anticoagulantes capazes de colmatar estas características menos positivas, melhorando a sua eficácia e segurança.

Os novos anticoagulantes orais ou anticoagulantes diretos surgem, então, em resposta a essa necessidade emergente, representando o culminar de anos de investigação com o intuito de desenvolver um fármaco com ação anticoagulante mais previsível. De entre as principais vantagens que possuem em relação à varfarina,

destacam-se o início de ação rápido, o curto tempo de semivida, a janela terapêutica ampla, os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos previsíveis, a diminuição das interações medicamentosas e ausência de necessidade de uma monitorização rotineira. Apesar das inúmeras vantagens que possuem, a inexistência, até à data, de um antídoto aprovado capaz de reverter o efeito anticoagulante dos inibidores do FXa (rivaroxaban e apixaban), em caso de *overdose* ou de estados hemorrágicos, é apontada como a sua principal desvantagem.

Perante um paciente que se encontre sob terapia anticoagulante, o médico dentista deve fazer uma avaliação pré-operatória do risco de hemorragia individual e do procedimento cirúrgico a realizar, de modo a perceber se esse risco ultrapassa o risco de complicações tromboembólicas associadas com a descontinuação da terapia anticoagulante. Após a avaliação de riscos, o clínico deve decidir qual o tipo de modalidade de atuação mais adequada ao caso, interrupção da terapia, atraso da dose ou a não descontinuação, informando o doente acerca da decisão clínica tomada. Todas as decisões relativas à alteração ou descontinuação da terapêutica anticoagulante devem ser discutidas com o médico assistente.

Para que a cirurgia oral decorra dentro da normalidade, existe a necessidade evidente de definir e seguir um protocolo de atuação consoante o risco hemorrágico do indivíduo e das intervenções a realizar, dando especial importância ao planeamento a três tempos: pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório.

A hemorragia intra ou pós-operatória encontra-se inerente a qualquer intervenção cirúrgica, sendo esta aumentada em pacientes que tomem regularmente anticoagulantes. É, então, de extrema importância desmistificar o modo de atuação perante uma situação de hemorragias excessivas e como esta pode ser evitada.

As intervenções cirúrgicas em pacientes sob terapia anticoagulante devem ser agendadas no início da semana e nos primeiros tempos da manhã, permitindo, assim, que o paciente retorne à clínica se necessário. Os procedimentos devem ser o mais atraumáticos possível, o local cirúrgico deve ser limitado, a técnica cirúrgica selecionada e ajustada à situação individual e as anestésias devem ser administradas com vasoconstritor, sendo que a anestesia troncular deve ser evitada. De forma a evitar episódios hemorrágicos, o médico dentista deve utilizar métodos e agentes hemostáticos que encontre ao seu dispor, como é o caso dos fios de sutura multifilamentados não reabsorvíveis, colutório de ácido tranexâmico (5%), selantes de fibrina e esponjas de colagénio e gelatina.

A prescrição de AINEs, incluindo os inibidores da COX-2 deve ser evitada, devendo ser dada preferência à prescrição paracetamol.

Em pacientes que tomem regularmente varfarina, o INR deve ser pedido 24 horas antes do procedimento cirúrgico, podendo estender-se até 72 horas em casos de anticoagulação estável. Na presença de valores de INR inferiores a 4, o clínico pode executar intervenções com baixo risco hemorrágico sem que exista a necessidade de suspender a terapia. Caso a cirurgia a realizar possua elevado risco de hemorragias, a terapia deve ser suspensa 4 a 5 dias antes e retomada até 24 horas depois.

No caso da terapia anticoagulante com a nova geração de anticoagulantes orais, os procedimentos cirúrgicos não invasivos e com baixo risco hemorrágico não devem ser associados com a descontinuação da terapia. Em situações de elevado risco, a terapia deve ser atrasada ou descontinuada consoante o fármaco em questão, devendo ser retomada assim que tenha sido obtida uma adequada hemostase.

Em tom de conclusão, existe a necessidade da realização de mais estudos que façam uma análise comparativa entre o risco hemorrágico e tromboembólico associado com a descontinuação ou não da terapia anticoagulante com os fármacos mais prescritos atualmente deste grupo medicamentoso.

A nível futuro seria, igualmente, importante conceber *guidelines* inequívocas e consensuais, entre as diversas instituições médico-dentárias, acerca do modo de atuação num paciente que possua indicação para cirurgia oral e se encontre sob terapia anticoagulante.





## BIBLIOGRAFIA

- Agno, W., Gallus, A. S., Wittkowsky, A., Crowther, M., Hylek, E. M., & Palareti, G. (2012). Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2 SUPPL.). <http://doi.org/10.1378/chest.11-2292>
- Amer, M. Z., Mourad, S. I., Salem, A. S., & Abdelfadil, E. (2014). Correlation between International Normalized Ratio values and sufficiency of two different local hemostatic measures in anticoagulated patients. *European Journal of Dentistry*, 8(4), 475–480. <http://doi.org/10.4103/1305-7456.143628>
- Anderson, M., Hassell, K. L., Trujillo, T. C., & Wolfe, B. (2014). When patients on target-specific oral anticoagulants need surgery. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 81(10), 629–639. <http://doi.org/10.3949/ccjm.81a.13168>
- Bajkin, B. V., Vujkov, S. B., Milekic, B. R., & Vuckovic, B. a. (2015). Risk factors for bleeding after oral surgery in patients who continued using oral anticoagulant therapy. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 146(6), 375–81. <http://doi.org/10.1016/j.adaj.2015.01.017>
- Bouget, J., & Oger, E. (2015). Emergency admissions for major haemorrhage associated with direct oral anticoagulants. *Thrombosis Research*, 136(6), 1190–1194. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.10.036>
- Broekema, F. I., Van Minnen, B., Jansma, J., & Bos, R. R. M. (2014). Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(3), e15–e19. <http://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.01.006>
- Broomhead, R. H., Myers, A. E., & Mallett, S. V. (2013). Clinical aspects of coagulation and haemorrhage. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 14(2), 57–62. <http://doi.org/10.1016/j.mpaic.2012.11.013>
- Broos, K., Feys, H. B., De Meyer, S. F., Vanhoorelbeke, K., & Deckmyn, H. (2011). Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Reviews*, 25(4), 155–167. <http://doi.org/10.1016/j.blre.2011.03.002>
- Brummel-Ziedins, K. E., & Wolberg, A. S. (2014). Global Assays of Hemostasis. *Current Opinion in Hematology*, 21(5), 395–403. <http://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000074>

- Burnett, A. E., Mahan, C. E., Vazquez, S. R., Oertel, L. B., Garcia, D. A., & Ansell, J. (2016). Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41(1), 206–232. <http://doi.org/10.1007/s11239-015-1310-7>
- Chapin, J. C., & Hajjar, K. A. (2015). Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Reviews*, 29(1), 17–24. <http://doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.003>
- Cho, Y.-W., & Kim, E. (2013). Is stopping of anticoagulant therapy really required in a minor dental surgery? - How about in an endodontic microsurgery? *Restorative Dentistry & Endodontics*, 38, 113–118. <http://doi.org/10.5395/rde.2013.38.3.113>
- Chu, S., Boucher, M., & Spry, C. (2015). *Issues in Emerging Health Technologies Antidote Treatments for the Reversal of Direct Oral Anticoagulants*. Ottawa.
- Costa, F. W. G., Rodrigues, R. R., Sousa, L. H. T. De, Carvalho, F. S. R., Chaves, F. N., Fernandes, C. P., ... Soares, E. C. S. (2013). Local hemostatic measures in anticoagulated patients undergoing oral surgery: a systematized literature review. *Acta Cirúrgica Brasileira / Sociedade Brasileira Para Desenvolvimento Pesquisa Em Cirurgia*, 28(1), 78–83. <http://doi.org/10.1590/S0102-86502013000100013>
- Costantinides, F., Rizzo, R., Pascasio, L., & Maglione, M. (2016). Managing patients taking novel oral anticoagulants (NOAs) in dentistry: a discussion paper on clinical implications. *BMC Oral Health*, 16(1), 5. <http://doi.org/10.1186/s12903-016-0170-7>
- Cuker, A., Siegal, D. M., Crowther, M. A., & Garcia, D. A. (2014). Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(11), 1128–1139. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.065>
- Daniels, P. R. (2015). Peri-procedural management of patients taking oral anticoagulants. *Bmj*, 351, h2391. <http://doi.org/10.1136/bmj.h2391>
- Das, S. (2015). ScienceDirect New oral anticoagulants, 2–5.
- Davis, C., Robertson, C., Shivakumar, S., & Lee, M. (2013). Implications of dabigatran, a direct thrombin inhibitor, for oral surgery practice. *Journal of the Canadian Dental Association*, 79.
- De Caterina, R., Husted, S., Wallentin, L., Andreotti, F., Arnesen, H., Bachmann, F., ... Weitz, J. I. (2013). General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I): Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thrombosis and*

- Haemostasis*, 109(4), 569–579. <http://doi.org/10.1160/TH12-10-0772>
- Demir, M. (2015). Coagulation testing for new oral anticoagulants. *Journal of Atrial Fibrillation*, 8(3), 8–11. Retrieved from <http://libaccess.mcmaster.ca/login?url=http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=20160039910>
- Dinkova, A., Kirova, D. G., & Delev, D. (2013). Management of patients on anticoagulant therapy undergoing. Review Article. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 19(4), 321–326. <http://doi.org/10.5272/jimab.2013194.321>
- Doonquah, L., & Mitchell, A. D. (2012). Oral Surgery for Patients on Anticoagulant Therapy: Current Thoughts on Patient Management. *Dental Clinics of North America*, 56(1), 25–41. <http://doi.org/10.1016/j.cden.2011.06.002>
- Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Spencer, F. A., Mayr, M., Jaffer, A. K., Eckman, M. H., ... Kunz, R. (2012). Perioperative management of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2 SUPPL.). <http://doi.org/10.1378/chest.11-2298>
- Fakhri, H. R., Janket, S. J., Jackson, E. A., Baird, A. E., Dinnocenzo, R., & Meurman, J. H. (2013). Tutorial in oral antithrombotic therapy: Biology and dental implications. *Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 18(3). <http://doi.org/10.4317/medoral.19140>
- Favaloro, E. J., & Lippi, G. (2012). The new oral anticoagulants and the future of haemostasis laboratory testing. *Biochemia Medica*, 22(3), 329–41. <http://doi.org/10.11613/BM.2012.035>
- Fritsma, M. G., & Fritsma, G. A. (2012). Normal hemostasis and coagulation. In *Hematology clinical principles and applications* (4th ed., pp. 626–645). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Ghanima, W., Atar, D., & Sandset, P. M. (2013). New oral anticoagulants – a review. *Tidsskrift for Den Norske Legeforening*, 133(18), 1940–1945.
- Guyatt, G. H., Akl, E. A., Crowther, M., Gutterman, D. D., & Schunemann, H. J. (2012). Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2 SUPPL.). <http://doi.org/10.1378/chest.1412S3>
- Harter, K., Levine, M., & Henderson, S. O. (2015). Anticoagulation Drug Therapy: A

- Review. *Western Journal of Emergency Medicine*, 16(1), 11–17. <http://doi.org/10.5811/westjem.2011.5.6700>
- Henderson, S. J. (2011). Risk management in clinical practice. Part 11. Oral surgery. *British Dental Journal*, 210(1), 17–23. <http://doi.org/10.1038/sj.bdj.2010.1182>
- Hidalgo, F., Gómez-Luque, A., Ferrandis, R., Llau, J. V., de Andrés, J., Gomar, C., ... Torres, L. M. (2015). Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales directos en cirugía urgente y sangrado. Monitorización y tratamiento hemostático. *Revista Espanola de Anestesiologia Y Reanimacion*, 62(8), 450–460. <http://doi.org/10.1016/j.redar.2015.01.002>
- Hoffbrandm, A. V., & Moss, P. A. H. (2011). Platelets, blood coagulation and haemostasis. In *Essential Haematology* (6th ed., pp. 314–329). Wiley-Blackwell.
- Jackson, L. R., & Becker, R. C. (2014). Novel oral anticoagulants: Pharmacology, coagulation measures, and considerations for reversal. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 37(3), 380–391. <http://doi.org/10.1007/s11239-013-0958-0>
- Johnston, S. (2016). An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. <http://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.12.010>
- Kamoh, A., & Swantek, J. (2012). Hemostasis in Oral Surgery. *Dental Clinics of North America*, 56(1), 17–23. <http://doi.org/10.1016/j.cden.2011.06.004>
- Keeling, D. M., Baglin, T., Tait, C., Watson, H., Perry, D., Baglin, C., ... Makris, M. (2011). Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *British Journal of Haematology*, 154(3), 311–324. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08753.x>
- Konkle, B. A. (2014). Monitoring target-specific oral anticoagulants. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2014(1), 329–333. <http://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.329>
- Lazo-Langner, A., Lang, E. S., & Douketis, J. (2013). Clinical review: Clinical management of new oral anticoagulants: a structured review with emphasis on the reversal of bleeding complications. *Crit Care*, 17(3), 230. <http://doi.org/10.1186/cc12592>
- Levy, J. H., Spyropoulos, A. C., Samama, C. M., & Douketis, J. (2014). Direct oral anticoagulants: New drugs and new concepts. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 7(12), 1333–1351. <http://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.014>

- Liew, A., Eikelboom, J. W., O'Donnell, M., & Hart, R. G. (2013). Assessment of anticoagulation intensity and management of bleeding with old and new oral anticoagulants. *Canadian Journal of Cardiology*, 29(7 SUPPL), S34–S44. <http://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.04.013>
- Lohrmann, G. M., Atwal, D., Augoustides, J. G., Askar, W., Patel, P. A., Ghadimi, K., ... Ramakrishna, H. (2016). Reversal Agents for the New Generation of Oral Anticoagulants - Implications for the Perioperative Physician. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.01.005>
- Mackie, I., Cooper, P., Lawrie, A., Kitchen, S., Gray, E., & Laffan, M. (2013). Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. *International Journal of Laboratory Hematology*, 35(1), 1–13. <http://doi.org/10.1111/ijlh.12004>
- Malmquist, J. P. (2011). Complications in Oral and Maxillofacial Surgery: Management of Hemostasis and Bleeding Disorders in Surgical Procedures. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 23(3), 387–394. <http://doi.org/10.1016/j.coms.2011.04.006>
- Mar, P. L., Familtsev, D., Ezekowitz, M. D., Lakkireddy, D., & Gopinathannair, R. (2015). Periprocedural management of anticoagulation in patients taking novel oral anticoagulants: Review of the literature and recommendations for specific populations and procedures. *International Journal of Cardiology*, 202, 578–585. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.035>
- Martinez, M., & Tsakiris, D. A. (2015). Management of Antithrombotic Agents in Oral Surgery. *Dentistry Journal*, 3, 93–101. <http://doi.org/10.3390/dj3040093>
- McCormick, N. J., Moore, U. J., & Meechan, J. G. (2014). Haemostasis Part 1: The management of post-extraction haemorrhage. *Dental Update*, 41(4), 290–296. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84902345067&partnerID=tZOtx3y1>
- McCormick, N. J., Moore, U. J., Meechan, J. G., & Norouzi, M. (2014). Haemostasis. Part 2: Medications that affect haemostasis. *Dental Update*, 41(5), 395–396,399–402,405.
- McPherson, R. A., & Pincus, M. R. (2011). *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods* (22nd ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Mekaj, Y. H., Mekaj, A. Y., Duci, S. B., & Miftari, E. I. (2015). New oral anticoagulants: Their advantages and disadvantages compared with vitamin K

- antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 967–977. <http://doi.org/10.2147/TCRM.S84210>
- Militaru, F., Vesa, S., Pop, T., & Buzoianu, A. (2015). Pharmacogenetics aspects of oral anticoagulants therapy. *J Med Life*, 8(2), 171–175.
- Mitchell, R. N. (2013). Hemodynamic disorders, Thromboembolism and shock. In *Robbins Basic Pathology* (9th ed., pp. 75–98). Saunders.
- Newall, F. (2013). Anti-factor Xa (Anti-Xa) Assay. In P. Monagle (Ed.), *Haemostasis: Methods and Protocols* (Vol. 992, pp. 265–272). New York: Humana Press. <http://doi.org/10.1007/978-1-62703-339-8>
- Ogle, O. E., Swantek, J., & Kamoh, A. (2011). Hemostatic agents. *Dental Clinics of North America*, 55(3), 433–439. <http://doi.org/10.1016/j.cden.2011.02.005>
- Panteleev, M. A., Dashkevich, N. M., & Ataullakhanov, F. I. (2015). Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry: Roles of geometry, flow and diffusion. *Thrombosis Research*, 136(4), 699–711. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.07.025>
- Pollack, C. V, Reilly, P. a, Eikelboom, J., Glund, S., Verhamme, P., Bernstein, R. a, ... Weitz, J. I. (2015). Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *The New England Journal of Medicine*, 373(6), 1–10. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1502000>
- Renton, T., Woolcombe, S., Taylor, T., & Hill, C. M. (2013). Oral surgery: part 1. Introduction and the management of the medically compromised patient. *British Dental Journal*, 215(5), 213–23. <http://doi.org/10.1038/sj.bdj.2013.830>
- Rider, O. J., & Rider, E. B. (2013). The changing face of oral anticoagulants. *British Dental Journal*, 215(1), 17–20. <http://doi.org/10.1038/sj.bdj.2013.628>
- Salem, J.-E., Sabouret, P., Funck-Brentano, C., & Hulot, J.-S. (2015). Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 29(1), 10–20. <http://doi.org/10.1111/fcp.12091>
- Sarich, T. C., Seltzer, J. H., Berkowitz, S. D., Costin', J., Curnutte, J. T., Gibson, C. M., ... Kowey, P. R. (2015). Novel oral anticoagulants and reversal agents: Considerations for clinical development. *American Heart Journal*, 169(6), 751–757. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.03.010>
- Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. (2015). *Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs Dental Clinical Guidance*.
- Soff, G. A. (2012). A new generation of oral direct anticoagulants. *Arteriosclerosis*,

- Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(3), 569–574.  
<http://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.242834>
- Tanaka, K. A., Key, N. S., & Levy, J. H. (2009). Blood coagulation: Hemostasis and thrombin regulation. *Anesthesia and Analgesia*, 108(5), 1433–1446.  
<http://doi.org/10.1213/ane.0b013e31819bcc9c>
- Valsami, S., & Asmis, L. M. (2013). A brief review of 50 years of perioperative thrombosis and hemostasis management. *Seminars in Hematology*, 50(2), 79–87.  
<http://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.04.001>
- Van Diermen, D. E., Van Der Waal, I., & Hoogstraten, J. (2013). Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 116(6), 709–716.  
<http://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.07.026>
- Versteeg, H. H., Heemskerk, J. W. M., Levi, M., & Reitsma, P. H. (2013). New fundamentals in hemostasis. *Physiological Reviews*, 93(1), 327–58.  
<http://doi.org/10.1152/physrev.00016.2011>
- Vilchez, J. A., Gallego, P., & Lip, G. Y. H. (2014). Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 5(1), 8–20.  
<http://doi.org/10.1177/2042098613507945>
- Wahl, M. J. (2015). Dental surgery in anticoagulated patients. *Archives of Internal Medicine*, 158(15), 1610–6. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9701094>
- Wahl, M. J., Pinto, A., Kilham, J., & Lalla, R. V. (2015). Dental surgery in anticoagulated patients-stop the interruption. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, 119(2), 136–157.  
<http://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.10.011>